
2. Fragestellung

Im Zusammenspiel der verschiedenen Untersuchungen sollte ein EAE-Verlauf mit dem klinischen Befund, der Untersuchung der wichtigen histologischen Parameter und der Expressionsänderung apoptoseassoziiierter Faktoren engmaschig charakterisiert werden, um festzustellen, in welchem Stadium der Erkrankung welcher Schädigungsmechanismus eine dominante Rolle spielt und wie die zentrale und periphere Expressionsänderung der Todesrezeptoren und ihrer Liganden in diesem Zusammenhang zu bewerten sind.

Die Expressionsuntersuchungen sollten neben verschiedenen Gebieten des ZNS auch die periphere Regulation dieser Faktoren umfassen

Ausgewählt wurden die bereits in der Einleitung ausführlich dargestellten Faktoren TRAIL, DR5, CD95 und CD95L. Es war besonders wichtig, diese Fragestellungen ebenfalls in einer Kontrollgruppe („scheinimmunisiert“) zu untersuchen, die nur mit CFA und Pertussistoxin (PTX) behandelt wurde, um einen unspezifischen Effekt dieser Substanzen auf die geplanten Untersuchungen auszuschliessen.

Folgende Fragen sollten im Einzelnen beantwortet werden:

In der histologischen Untersuchung sollte grundlegend geklärt werden:

1. In welchem zeitlichen und regionalem Verhältnis stehen Inflammation, Demyelinisierung, axonaler Schaden und neuronaler Zelltod ?
2. Besteht eine Korrelation zwischen klinischen Verlauf zur Demyelinisierung, entzündlichen Aktivität, dem axonalen und neuronalen Schaden?
3. Gibt es entzündliche Infiltrate, Demyelinisierung, axonalen Schaden oder neuronale Apoptose in der Gruppe der scheinimmunisierten Tiere?

In den Expressionsstudien wurde an korrespondierenden Tieren untersucht:

1. Wie ändert sich die Expression der apoptoseregulierenden Faktoren im ZNS und der Milz?
2. Wie korrespondieren diese Änderungen mit dem klinischen Bild der Tiere?
3. Finden die Änderungen in allen ZNS-Regionen statt, welche Regionen sind besonders betroffen?
4. Ändert sich die Expression in der Gruppe der scheinimmunisierten Tiere im Vergleich zu den unbehandelten Kontrollen?

Im Zusammenschluss der dann vorliegenden Ergebnisse sollten die klinischen Beobachtungen mit den Expressionsstudien und den pathomorphologischen Veränderungen zusammengebracht werden um zu klären, ob sich Zusammenhänge zwischen Expressionsänderungen einzelner Faktoren und histopathologischen Veränderungen herstellen lassen.

Perspektivisch ließen sich daraus weitere Fragen ableiten:

Gehen bestimmte Expressionserhöhungen bestimmten histologischen Veränderungen voraus oder treten mit diesen zusammen auf und wie sieht die korrespondierende klinische Krankheitsaktivität aus. Gibt es also einen Marker, der das Drohen oder das Ende eines Krankheitsschubes anzeigt ?